

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОМЕГА 3 - ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Цапаева Н.Л.<sup>1</sup>, Русских И.И.<sup>2</sup>, Константинова Е.Э.<sup>3</sup>, Миронова Е.В.<sup>1</sup>,  
Тарашкевич Н.В.<sup>1</sup>, Шишко О.Н.<sup>1</sup>, Буклис А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
кафедра кардиологии и внутренних болезней,

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ,

<sup>3</sup>Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси,  
г. Минск, Республика Беларусь

### Цапаева Наталья Леонидовна



Профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Член европейского кардиологического общества, член Белорусского научного общества кардиологов, член Международной ассоциации новых технологий.

Научные интересы: коллатеральное кровообращение, микроциркуляторные и гемореологические расстройства у пациентов с острыми и хроническими формами ИБС, пациентов с сахарным диабетом, малыми аномалиями сердца и клинико-морфологическими проявлениями дисплазии соединительной ткани;

разработка новых медикаментозных и немедикаментозных способов лечения пациентов с выраженными нарушениями микроциркуляции и гемореологии.

Тема диссертации на соискание ученой степени к.м.н. и год защиты: «Метод активной топической диагностики стенозирующих процессов в артериях у больных коронарным и периферическим атеросклерозом», 1984 г.

Тема диссертации на соискание ученой степени д.м.н. и год защиты: «Новые диагностические подходы и методы нехирургической реваскуляризации миокарда у больных с дистальным поражением коронарного русла», 1999 г.

Метаболический синдром (МС) – один из самых обсуждаемых междисциплинарных вопросов современной медицины. В популяции людей старше 30 лет распространенность МС составляет 15-25%. За последние два десятилетия количество больных среди детей и подростков увеличилось до 6,5%. Прогнозируется, что к 2025 году встречаемость МС повысится на 50% [1]. При МС происходят патологические изменения всех тканей и систем организма. Для него характерно абдоминальное (висцеральное) ожирение. Этот тип ожирения по «принципу домино» влечет за собой нарушение всех обменных процессов. Жировая ткань – «огромный» эндокринный орган, источник биологически активных веществ, которые способствуют развитию сахарного диабета, атеросклероза, провоцируют процессы воспаления и тромбогенеза, обуславливая возникновение кардиоваскулярных катастроф [2,3,4]. Установлено, что дефицит  $\omega$ 3-полиненасыщенных жирных кислот ( $\omega$ 3-ПНЖК), может рассматриваться как независимый фактор риска смерти от ИБС. Особое значение приобретает информация о влиянии МС на результативность экстренной реваскуляризации миокарда (снижение эффективности тромболитической терапии и первичного чрескожного вмешательства) у пациентов с ОКС и ОИМ и более частое развитие рестенозов в коронарных

артериях после планового стентирования [1,5]. Международные сообщества кардиологов рекомендуют употребление двух  $\omega$ 3-ПНЖК – эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) - в дозе 1 г в день для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений [6]. Возросший интерес к использованию  $\omega$ 3-ПНЖК обусловлен значительным увеличением лиц молодого и среднего возраста с наличием МС, назначение которым  $\omega$ 3-ПНЖК представляется перспективным для коррекции факторов риска сердечно-сосудистых событий.

**Цель:** изучить влияние  $\omega$ 3-ПНЖК на состояние липидного, углеводного обменов и состояние микроциркуляции у лиц с метаболическим синдромом на фоне приема метформина.

#### **Материалы и методы**

В исследование включено 39 пациентов, считавших себя практически здоровыми, обследованных эндокринологом в рамках выполнения темы НИР «Разработать алгоритм клиничко - генетического тестирования для определения степени риска прогрессирования атеротромбоза у пациентов со стабильной стенокардией и нарушениями углеводного обмена» и выбранных, в указанном исследовании, в качестве контроля (диагноз ИБС был исключен) [7]. Все пациенты имели повышенный индекс массы тела (ИМТ–28,5-34,6), *абдоминальное ожирение* (АО): окружность талии (ОТ) у мужчин >102 см; у женщин > 88 см; соотношение окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ): у мужчин > 1,0; у женщин > 0,8 и *нарушение углеводного обмена* в виде нарушения толерантности к глюкозе (НТГ, уровень  $Hb_{A1c}$  6% - 6,5%) и впервые выявленного сахарного диабета 2 типа (СД 2,  $Hb_{A1c}$  > 6,5%). Исследование показателей липидного спектра: общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ) проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU-400 (Beckman Coulter, США) колориметрическим методом с использованием реагентов производителя. Контроль за состоянием микроциркуляции осуществлялся методом компьютерной конъюнктивальной биомикроскопии (КБМ) с использованием щелевой лампы и визуализирующей камеры. Определяли состояние внесосудистого (наличие периваскулярного отёка - PVO), сосудистого (количество функционирующих капилляров – FC) и внутрисосудистого ( наличие сладж-феномена - Sl и микротромбоза - Mtr в артериолах, венулах и капиллярах) компонентов микроциркуляторного русла, рассчитываемых в баллах (0-1 бал. - отсутствие микроциркуляторных расстройств). [8]. Биологически активная добавка Омега-3-форте (СП Фармлэнд) назначалась в суточной дозе: 2г (1-ая группа - 12 мужчин, средний возраст 34,6±3,8года, при уровне ТГ >2,4 ммоль/л) и 1г (2-ая группа - 9 мужчин и 7 женщин, 32,5±6,4года, при уровне ТГ 1,8-2,4 ммоль/л). Группу контроля (3-ья группа) составили 11 обследованных, с впервые выявленными нарушениями углеводного обмена (НТГ), МС (ИМС 28,9± 2,9, АО, ТГ>1,8 ммоль/л), отказавшиеся принимать препарат Омега-3-форте, но согласившиеся на участие в динамическом наблюдении. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) впервые выявленная АГ I степени диагностирована у 8 (66,7%) пациентов 1-ой, у 9 (56,3%) пациентов 2-ой группы и у 3(27,2%) пациентов 3-ей группы. АГ II степени - у 2-ух (16,7%) 1-ой и у 1-го (6,3%) 2-ой группы. У всех, включенных в исследование, получено письменное информированное согласие на: участие в обследовании (пациенты 1-ой, 2-ой и 3-ей групп), обязательный прием препаратов в указанных дозах (пациенты 1-ой и 2-ой групп) и выполнение гипохолестеринемических и гипогликемических диетических рекомендаций (пациенты 1-ой, 2-ой и 3-ей групп). Учитывалась приверженность к модификации образа жизни. В схему лечения у пациентов с АГ II ст. входил престанс. Все

пациенты получали метформин в дозе 1500-2000 мг в сутки в зависимости от уровня гипергликемии и ИМТ. Оценивались показатели липидного спектра, гликированного гемоглобина ( $Hb_{A1c}$ ), параметров микроциркуляции в исходном состоянии, через 3 и 6 месяцев приёма Омега-3- форте.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Триглицериды являются главной формой накопления жирных кислот в организме и основным источником энергии, но высокий уровень ТГ связан с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Безопасным считается уровень триглицеридов ниже 1,7 ммоль/л. В 2004 году американский регулятор FDA одобрил как адъювант к диетотерапии при гипертриглицеридемии препарат Омакор, содержащий  $\omega 3$  - фракции ПНЖК, а именно 460 мг этилового эфира эйкозапентаеновой кислоты и 380 мг этилового эфира докозагексаеновой кислоты в одной капсуле. ЭПК и ДГК угнетают этерификацию жирных кислот в печени, задерживая синтез триглицеридов, и уменьшают количество свободных жирных кислот. В последних рекомендациях American Heart Association/American College of Cardiology, European Society for Cardiology [9,10] рекомендуется употребление этих двух  $\omega 3$  - жирных кислот в дозе 1-2 г в день в зависимости от уровня гипертриглицеридемии (ГТГ) для первичной и вторичной профилактики ССЗ, терапии последствий инфаркта миокарда и предотвращения внезапной сердечной смерти. Возможные механизмы, ответственные за эти эффекты, рассматриваются во многих публикациях [11,12].  $\omega 3$ -ПНЖК формируют часть клеточной мембраны, замещая в результате встраивания другие ненасыщенные жирные кислоты и, таким образом, изменяя функционирование клетки. После встраивания ЭПК и ДГК в клеточную мембрану наблюдается ряд изменений клеточных функций. Среди них положительное изменение эйкозаноидной системы по отношению к эндотелиальной вазодилатации и возникновению воспаления, снижение уровня триглицеридов в крови, уменьшение уровня проатерогенных цитокинов и факторов роста, обуславливающих противоаритмические эффекты, снижая риск возникновения жизненно - угрожающих аритмий.  $\omega 3$ -ПНЖК способствуют потере жировой ткани и формированию мышечной массы [12,13]. Состав 1 капсулы Омега-3форте, использованной в нашем исследовании: жир рыб северных морей, содержащий 330 мг ЭПК и 220 мг ДГК - 1000 мг. Препарат Омега-3форте назначался после проведения контрольного исследования липидного спектра на фоне соблюдения строгой 2х-недельной гиполлипидемической диеты, приема метформина и гипотензивной терапии (у пациентов с установленной АГ II степени). Результаты влияния  $\omega 3$ -ПНЖК на исследуемые параметры представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Динамика показателей липидного, углеводного и жирового обмена, параметров микроциркуляции в группах наблюдения

Показатель	Группы	исходно	3 месяца	6 месяцев
ТГ ммоль/л	1-ая	2,89±0,62	2,26±0,49**	2,04±0,22***
	2-ая	2,31±0,82	2,16±0,49*	1,87±0,49***
	3-ья	2,11±0,32	-	2,09±0,49
ЛПВП ммоль/л	1-ая	0,99±0,15	1,19±0,09*	1,21±0,1**
	2-ая	1,02±0,07	1,11±0,12	1,14±0,11*
	3-ья	1,03±0,05	-	1,05±0,09
ЛПНП ммоль/л	1-ая	2,99±0,66	3,07±0,88	3,09±0,96
	2-ая	2,96±0,84	2,99±0,98	2,94±0,89
	3-ья	2,92±0,64	-	2,91±0,87

Hb <sub>A1c</sub> %	1-ая	7,01±0,05	6,7±0,12*	6,2±0,19**
	2-ая	6,82±0,10	6,61±0,25	6,3±0,18*
	3-ья	6,72±0,10	-	6,45±0,10*
FC балл	1-ая	3,03 ± 0,09	2,85 ± 0,08**	2,14 ± 0,06***
	2-ая	2,99 ± 0,07	2,76 ± 0,11*	2,51 ± 0,19**
	3-ья	3,01 ± 0,04	-	2,97 ± 0,09*
SI балл	1-ая	2,86 ± 0,09	2,4 ± 0,07**	1,81 ± 0,05***
	2-ая	2,66 ± 0,04	2,36 ± 0,08**	1,91 ± 0,09***
	3-ья	2,76 ± 0,05	-	2,46 ± 0,04*
Mtr балл	1-ая	1,84 ± 0,08	1,28 ± 0,07**	0,92 ± 0,006***
	2-ая	1,79 ± 0,06	1,68 ± 0,09*	0,89 ± 0,08***
	3-ья	1,89 ± 0,09	-	1,29 ± 0,07*
PVO балл	1-ая	0,78 ± 0,009	0,4 ± 0,005***	0,32 ± 0,004***
	2-ая	0,81 ± 0,007	0,5 ± 0,006***	0,34 ± 0,003***
	3-ья	0,76 ± 0,009	-	0,62 ± 0,006*
ИМТ	1-ая	30,8±2,9	29,8±3,4	28,7±2,6
	2-ая	29,8±2,6	28,8±2,4	28,4±3,9
	3-ья	28,6±2,9	-	27,9±1,8

Примечание: различия достоверны по отношению к исходным значениям при уровне значимости \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ;

Как следует из представленной таблицы 1, назначение Омега-3 в дозе 2 г в сутки позволило снизить уровень ТГ на 29%, что сопровождалось повышением ЛПВП на 22%; в дозе 1 г в сутки на -23% и +11,8%, соответственно, через 6 месяцев непрерывного приёма препарата. Максимальное снижение уровня ТГ отмечено у мужчин при компенсированном уровне глюкозы ( $Hb_{A1c} < 6,5\%$  и исходно низких уровнях ЛПВП  $< 0,9$  ммоль/л), что совпадает с данными других исследователей [13]. Установлена тенденция к повышению концентрации ЛПНП (на 3,3% и 1,6%). По мнению авторов, наблюдавших в своих исследованиях аналогичное повышение уровня ЛПНП при приёме препаратов  $\omega 3$ -ПНЖК, это может быть обусловлено «повышением уровня «плавающих» подклассов ЛПНП, при том, что количество более плотных, всплывающих с меньшей скоростью подклассов ЛПНП, снижается» [11, 13]. Компенсация уровня глюкозы после назначения метформина в дозе 1500 - 2000 мг в сутки достигнута практически у всех обследованных. Выбор метформина обусловлен данными исследования DPP, в котором было показано, что применение метформина в суточной дозе 1700 мг у пациентов с НТГ на протяжении трех лет снизило риск развития СД2 на 31%. На фоне приема метформина, не отмечалось прибавки массы тела и даже наблюдалась тенденция к ее снижению. В опубликованных результатах трех проспективных исследований (BIGPRO1, BIGPRO2, DPS), подтверждена эффективность метформина у пациентов с НТГ, в группах больных с АО, АГ, ГТГ. Под влиянием метформина гликемия после приема пищи снижается на 20–45%. Метформин способствует сглаживанию пиков постпрандиальной гипергликемии, ассоциированных с риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение аппетита при регулярном приеме метформина ведет к уменьшению потребления пищи, а следовательно, проявлению двух немаловажных аспектов его действия. Один из них сопряжен со снижением концентрации глюкозы в крови, а другой – с уменьшением массы тела больного, а значит, степени ожирения, которая является одним из важнейших факторов инсули-

норезистентности у пациентов с МС [14]. В течение 6 месяцев наблюдения отмечено снижение веса в обеих группах на 2-12 кг, в среднем на 5 кг. При этом большинство пациентов связывают потерю веса в течение первого месяца (на 2-3 кг) с началом приёма метформина. Максимальная потеря веса наблюдалась у пациентов, строго выполнявших диетические рекомендации и повысившие физическую активность (регулярное посещение фитнес-центров, бассейна, сауны). Коррекция нарушений липидного и углеводного обмена сопровождалась достоверными положительными сдвигами в системе микроциркуляции. Как видно из таблицы 1, достоверно увеличилось количество функционирующих капилляров (FC), нормализовались внутрисосудистые (отсутствие сладж-феномена-SI и микротромбоза - Mtr в капиллярах и артериолах) и внесосудистые (периваскулярный отёк - PVO) показатели микроциркуляторного русла. Целевые уровни АД достигнуты у всех, включенных в исследование. У 70,5% пациентов с АГ I степени стабильные значения целевых уровней АД достигнуты коррекцией нарушений углеводного и липидного обмена, снижением веса, модификацией образа жизни. В контрольной группе достоверных изменений показателей липидного спектра не наблюдалось. Улучшение микроциркуляторных характеристик, с нашей точки зрения, связано с нормализацией состояния углеводного обмена на фоне приёма метформина [7]. В целом по группе отмечена тенденция к снижению ИМТ, у 3-х пациенток наблюдалось снижение веса на 3, 5 и 8 кг, соответственно, что сами обследованные связывают с приемом метформина и выполнением диетических рекомендаций.

#### **Заключение**

Препараты  $\omega$ 3-ПНЖК способны снижать, а в ряде случаев корректировать гипертриглицеридемию, повышать уровень липопротеидов высокой плотности в условиях соблюдения диеты и компенсации уровня глюкозы крови у пациентов с метаболическим синдромом. Тенденция к повышению уровня ЛПНП при приеме Омега3 должна рассматриваться в каждом конкретном случае с учетом шкалы SCORE для решения вопроса о необходимости назначения статинов. Применение метформина у пациентов с МС и впервые выявленными нарушениями углеводного обмена позволяет достичь целевых уровней гликемии. Включение в схему лечения пациентов с МС комбинации препаратов  $\omega$ 3-ПНЖК и метформина представляется целесообразной и эффективной в аспекте коррекции факторов риска возможных кардиоваскулярных событий.

#### **Литература:**

1. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 63-71.
2. Эпикардальное ожирение как фактор риска коронарного атеросклероза / Г.А.Чумакова [и др.] // Кардиология. – 2013. – №1. – С51-55.
3. Obesity dilemma in the global burden of cardiovascular diseases / M. Boban [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2014. – Vol. 68, №2. – С.173-1796.
4. Соколов, Е.И Висцеральное ожирение как патогенетический фактор ишемической болезни сердца / Е.И Соколов, А.Л.Писаревская // Кардиология. – 2007. – №1. – С.11-15.
5. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death. Asystematic review and meta-analysis of longitudinal studies / A.S. Gami [et al.] // J. Am. Col.l Cardiol. – 2007. – № 49. – P.403-414.
6. АНА/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update / SC Smith [et al.] // Circulation. – 2006. – № 11(3). – P.2363-2372.
7. Параметры гемореологии и состояние микроциркуляции при различных формах

нарушений углеводного обмена / Д.А. Милютин-Якушева [и др.] // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем : Междунар. науч. конф., X съезд обществ. объединения фотобиологов и биофизиков: сб. статей в 2 ч. – Минск.- 2012. – Ч. 1. – С. 346-349.

8. Константинова, Е.Э. Метод конъюнктивальной биомикроскопии с использованием устройства с видеокамерой УВ-SL-85 для щелевых ламп в оценке состояния микроциркуляции при сердечно-сосудистой патологии / Е.Э.Константинова, Н.Л.Цапаева, Л.А.Иванова // Инструкция по применению, Минск. – 2002. – 18 с.

9. АНА/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease / S. Smith [et al.] // Circulation 2006. – Vol. 11. – P. 2363-2372.

10. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice / G De Backer [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 24. – P.1601-1610.

11. Harris W. Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids // Curr. Atheroscler. Rep. – 2005. – Vol.7. – P.375-380.

12. von Schacky, C. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. Vase Health and Risk Management, 3 // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol.97. – P.547-551.

13. Влияние омега-3 ПНЖК на риск развития сахарного диабета у пациентов с гиперлипидемией и нарушением толерантности к глюкозе / R Cesare [et al.] // Am J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 65. – P. 1874-1881.

14. Bailey, C. Metformin – The Gold Standrd: A Scientific Handbook / C. Bailey, W Campbell. – Chichester (UK), 2007. – 272 p.